

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-255590

(43) 公開日 平成9年(1997)9月30日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/34			A 6 1 K 47/34	C
				D
9/52			9/52	D
45/00			45/00	
C 0 8 G 69/10	NRB		C 0 8 G 69/10	NRB
			審査請求 未請求 請求項の数1	FD (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平8-91906

(22) 出願日 平成8年(1996)3月21日

(71) 出願人 000004178

日本合成ゴム株式会社

東京都中央区築地2丁目11番24号

(72) 発明者 志保 浩司

東京都中央区築地二丁目11番24号 日本合  
成ゴム株式会社内

(72) 発明者 川橋 信夫

東京都中央区築地二丁目11番24号 日本合  
成ゴム株式会社内

(72) 発明者 森川 明彦

東京都中央区築地二丁目11番24号 日本合  
成ゴム株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性薬剤

(57) 【要約】

【課題】 担体粒子の保持できる薬物の量が多く1週間以上の長期にわたる徐放性を有し、担体自体が生体適合性が非常に優れ、かつ生分解性を有するので、生理活性物質を徐放後に体内にて異物が認識されることがない徐放性薬剤を得る。

【解決手段】 生理活性物質を含有するポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子からなることを特徴とする徐放性薬剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 生理活性物質を含有するポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子からなることを特徴とする徐放性薬剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、徐放性薬剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、新しい薬剤投与形態として、体内または体表面で薬剤が経時的に徐放されるように設計した薬剤を使用するシステム（ドラッグデリバリーシステム；DDS）に対する関心が非常に集まっている。これは、既存医薬品の薬効を最大限に高めるとともに、副作用を最小限に制御しようとする為の安全性と有効利用を目的とした社会的な要請によるものである。DDSの研究において、薬剤の担体としてシリコーンゴム、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体などの非分解性高分子が用いられ、皮膚や粘膜を介した経皮投与製剤でかなり良い成果が得られている。しかし、これらの非分解性高分子は生体適合性が低く、また、インプラントもしくは注入された場合、薬剤の放出後にそれらの担体が異物として体内に残存するという問題が残されてしまう。これに対し、生体適合性の非常に高いあるいは生体内分解性の高分子を担体として用いるならば、生体への影響が少なく、また体内投与の場合取り出すための外科的処置は不要になり、上記の問題は解消される。生体内分解性高分子には、コラーゲンで代表される天然高分子と、ポリ乳酸で代表される合成高分子があり、これらを用いた研究が頻繁に行われている。しかし、これらの生体内分解性高分子担体への薬剤の固定化方法は、W/O/W型の三層エマルジョンを形成した後水中乾燥する方法であるが、薬剤の担体内への取り込み率が低く、薬剤の徐放も上手くいかないという問題があった。また、これらは予め薬剤と担体を共存させた状態でフィルム、シート、シリンダー、あるいはそれらの粉砕物に製剤化しているために非常に煩雑でありサブミクロンの微小球が得にくいといった問題点があった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、生体に対し悪影響がなく、調製法が簡単で、かつ安定な薬剤の徐放特性が得られる徐放性薬剤を得ることとする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、生理活性物質を含有するポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子からなることを特徴とする徐放性薬剤を提供するものである。以下、本発明について詳細に説明する。本発明で用いられる生理活性物質としては、親水性が強く油水分配率の小さい薬物、あるいは親油性の強い薬物を好適なものとして挙げることができるが、油-水に相溶性であっても良い。かかる薬物としては、抗癌剤、抗生物質、生理活性

を有するポリペプチド、解熱剤、鎮静剤、免疫賦活剤、抗炎症剤、鎮咳剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、筋弛緩剤、抗腫瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、抗凝血剤、麻薬拮抗剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤などが挙げられる。

【0005】抗癌剤の具体的なものとしては、アドリマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、シスプラチン、フルオロウラシル、メソトレキセート、アクチノマイシンD、クレスチン、ピシバニール、レンチナン、などが挙げられる。

【0028】ポリペプチドとしては、インシュリン、ソマトスタチン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、LHRH誘導体、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン、成長ホルモン、甲状腺ホルモン放出ホルモン、メラノサイト刺激ホルモン、黄体刺激ホルモン、パリエリン、カルシトニン、オキシトシン、副甲状腺ホルモン、ガストニン、テトラガストニン塩酸塩、グルカゴン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、エンケファリン、エンドルフィン、キョウトルフィン、インターフェロン、インターロイキン（I、II、III）、腫瘍壊死因子（TNF）、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモスチムリン、胸腺液性因子、血中胸腺因子、コロニー誘発因子、モチリン、ディノルフィン、ポムペシン、ニューロテンジン、セルレイン、プラデイキシン、ウロキナーゼ、アスパラギナーゼ、カリクレイン、サブスタンスP、神経成長因子、血液凝固因子、塩化リゾチウム、ポリミキシンB、コリスチン、グラミジン、パシドラシン、などが挙げられる。

【0006】抗生物質としては、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、およびテトラサイクリンなどのテトラサイクリン類、種々のペニシリン類、セファロスポリン類、およびストレプトマイシン、ノバジオキシン、ネオマイシン、スルホンアミド類、エリスロマイシン、コリスチン、リンコマイシン、ナリジキシックアシッド、アブラマイシン、サリノマイシン、ニゲリシン、カナノイシン、キトサマイシン、タイロシン、フラルタドン、パソコマイシン、チオストレプトン、ゲンタマイシン、トフラマイシン、スピラマイシン、リストセチン、ソイマイシン、さらにエリスロマイシン、5- $\alpha$ -ミカミノツルタイロノリド、塩酸ジベカシン、などが挙げられる。

【0007】解熱消炎鎮痛剤としては、サリチル酸ナトリウム、スルピリン、ジクロフェナックナトリウム、インドメタシンナトリウム、フレフェナム酸ナトリウム、塩酸ペチジン、塩酸モルヒネ、オキシモルフォン、酒石酸レボルファノール、などが挙げられる。鎮静剤としては、プロクロルペラジン、トリクロペラジン、塩酸クロ

ルプロマジン、硫酸アトロピン、臭化メチルスコポラミンなどがある。鎮咳去たん剤としては、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸エフェドリン、塩酸アロクラマイド、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸クロフェジアノール、塩酸ピコペリダミン、クロペラスチン、塩酸イソプロテレノール、塩酸プロトキロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、などが挙げられる。抗うつ剤としては、硫酸フェネルジン、クロミプラミン、キシブチリン、イミプラミン、などが挙げられる。抗てんかん剤としては、エトサキシミド、アセタソラミドナトリウム、塩酸クロルジアゼポキシド、フェニトインナトリウム、などが挙げられる。

【0008】筋弛緩剤としては、塩酸ヒスチジン、メトクロプロミドなどが挙げられる。抗アレルギー剤としては、フマル酸ケトチフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェラミン、塩酸メトジラジン、塩酸トリペレナミン、塩酸クレミゾール、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸メトキシフェナミン、などが挙げられる。降圧利尿剤としては、塩酸クロニジン、カプトプリン、塩酸プニトロロール、ヘキサメトニウム、プロミド、ペントリニウム、塩酸エカラジン、塩酸メカミルアミン、などが挙げられる。糖尿病治療剤としては、グリピサイド、グリミジンナトリウム、塩酸フェンフォルミン、メトフォルミン、塩酸ブフォルミンなどが挙げられる。血管拡張剤としては、塩酸オキシフェドリン、塩酸トラゾリン、塩酸ジルチアゼム、硫酸バメタン、ヘキサベンジン、などが挙げられる。不整脈治療剤としては、塩酸プロプラノール、塩酸オキシプレロール、塩酸ブフェトロール、塩酸アルプレノロール、などが挙げられる。

【0009】抗凝血剤としては、ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、などが挙げられる。止血剤としては、アセトメナフトン、トロンピン、トロンボプラスチン、メチジオン亜硫酸水素ナトリウム、トラネキサム酸、 $\alpha$ -アミノカプロン酸、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタスルホン酸塩、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、などが挙げられる。麻薬拮抗剤としては、酒石酸レバロルファン、塩酸ナロキン、塩酸ナロルフィン、などが挙げられる。抗結核剤としては、イソニアジド、エタンブトール、パラアミノサリチル酸ナトリウム、などが挙げられる。ホルモン剤としては、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウムプレドニゾン、コハク酸プレドニゾン、メチマゾール、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、リン酸ヘキサステロール、酢酸ヘキサステロール、などが挙げられる。

【0010】本発明の徐放性薬剤には、生理活性物質の他に医薬製剤に通常使用される他の物質、例えば固形希釈剤、担体、結合剤、賦形剤、および補助剤を含有させることができる。例えば、トラモントゴム、アラビアゴム、トウモロコシ澱粉、ゼラチン、アルギン酸、ステアリン酸マグネシウム、アルグミン、アルミニウムモノス

テアレート、密ろう、しょう、乳酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、マンニット、プロピレングリコール、珪酸カルシウム、シリカ、ポリビニルピロリドン、セトステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、乳酸エチル、ソルビタントリナレート、エチルラウレート、ステアリン酸カルシウム、タルク、オレイン酸、リノール酸、などを挙げることができる。ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子に対する上記生理活性物質の含有率は、生理活性物質の種類、目的とする薬理効果および徐放継続時間によって異なるが、0.01~60% (v/v)、好ましくは0.1~50% (v/v) の範囲が適している。

【0011】ポリ- $\alpha$ -アミノ酸は $\alpha$ -アミノ酸の炭酸無水物（以下「アミノ酸-NCA」という）の重合体であり、 $\alpha$ -アミノ酸の具体例としては、(イ) グリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、プロリンなどの中性アミノ酸類、(ロ) グルタミン酸- $\gamma$ -エステル、アスパラギン酸- $\beta$ -エステルなどの酸性アミノ酸- $\omega$ -エステル類（ここでエステルとは、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、オクチルエステル、2-エチルヘキシルエステル、シクロヘキシルエステル、フェニルエステル、ベンジルエステルなどを示す。）、(ハ) N-カルボベンゾキシリシン、N-カルボベンゾキシオルニチン、N-アセチルリシンなどのN-アシル塩基性アミノ酸類、(ニ) セリン、トレオニン、シスチン、チロシンなどの水酸基含有 $\alpha$ -アミノ酸のエステル類（ここでエステルとは、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、オクチルエステル、2-エチルヘキシルエステル、シクロヘキシルエステル、フェニルエステル、ベンジルエステルなどを示す。）が挙げられる。これらの $\alpha$ -アミノ酸より得られるアミノ酸-NCAは、光学活性体またはラセミ体あるいはこれらの混合物であってもよく、また、必要に応じて2種類以上組み合わせて用いることができる。また、アミノ酸-NCAは、水に添加する前に粉碎しておくこともできる。

【0012】本発明の徐放性薬剤の骨格をなすポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子は、粒子内部に空孔を有し、そのため粒子内部に生理活性物質を内包することが可能である。ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子の空孔の存在比率は、体積比（粒子1個あたりの空孔の体積/粒子1個あたりのポリ- $\alpha$ -アミノ酸の体積）で通常0.0001~1000、好ましくは0.001~100である。本発明の徐放性薬剤の平均粒子径は、通常0.01~100 $\mu$ m、好ましくは、0.05~50 $\mu$ mである。徐放性薬剤の平均粒子径が0.01 $\mu$ m未満であると、安定的に製造できない場合があり、また、100 $\mu$ mより大きくしようとすると粒子状をなさなくなる場合がある。

【0013】本発明の徐放性薬剤を製造する方法としては、(i) 生理活性物質を必要に応じて水または有機溶剤に溶解し、また、必要に応じてさらに有機溶剤または水と混合してエマルジョンとした後、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子水分散体と混合し、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子に生理活性物質を吸収および吸着させる方法、(ii) 有機溶剤に生理活性物質を溶解した溶液を加えてアミノ酸-NCAを乳化重合し、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子内に生理活性物質を内包させる方法、(iii) ポリ- $\alpha$ -アミノ酸を有機溶剤に溶解した溶液に、生理活性物質を水または有機溶剤に溶解した溶液を加えて乳化した後溶媒を除去する方法、などが挙げられるが、生理活性物質が油性の場合には(i)～(iii)のいずれの方法も適用でき、生理活性物質が水性の場合には(i) および(iii)の方法を適用することができる。

【0014】本発明において、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子を製造するには、① $\alpha$ -アミノ酸-N-炭酸無水物（以下、アミノ酸-NCAと略す）を乳化重合する方法、②アミノ酸-NCAを溶液重合した後再乳化する方法、③ポリアミノ酸バルクを粉碎する方法、などを挙げることができるが、好ましくは①の方法である。②の方法では、(1) ポリマー溶液の調製、(2) 水系媒体へのポリマー溶液の乳化、および(3) 有機溶剤の除去、という合計3段階にわたる工程を経なければ目的とするポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子を得ることができず非効率である。また、③の方法では平均粒子径の変動係数が30%以上となる場合があり、好ましくない。

【0015】本発明においてポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子を乳化重合により製造する方法において、モノマーとして用いられるアミノ酸-NCAは、常温で固体状のものであれば、いずれの $\alpha$ -アミノ酸から導かれるものであってもよい。ただし、側鎖にカルボキシル基、水酸基、チオール基、アミノ基、グアニジル基などの官能基を有する $\alpha$ -アミノ酸を原料としてアミノ酸-NCAを製造する場合には、これらの官能基を適当な保護基を用いて保護した後にアミノ酸-NCAに導く必要がある場合がある。

【0016】上記アミノ酸-NCAを乳化重合してポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子を製造する方法において、反応媒体としては水および/または有機溶媒が使用できる。水と有機溶剤との使用割合は、水：有機溶剤が重量比で100：0～50：50であることが好ましい。また、有機溶剤を使用する場合、1気圧、25℃の条件下における水の溶解度が10g/100ミリリットル以下、好ましくは5g/100ミリリットル以下のものが好ましい。当該水の溶解度が10g/100ミリリットルを超える有機溶剤を使用する場合には、粒子状のポリマーが得られない場合がある。

【0017】このような、アミノ酸-NCAを乳化重合してポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子を製造する際に使用される

有機溶剤( $\alpha$ )の具体例としては、クロロメタン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロメタン、1, 1, 2-トリクロロエタンなどの脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、1, 2, 4-トリクロロベンゼンなどの芳香族ハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル、酪酸エチルなどのエステル類；エチルエーテル、ブチルエーテル、ヘキシルエーテル、オクチルエーテル、アニソール、エトキシベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素化合物類、その他が挙げられる。これらの有機溶剤( $\alpha$ )は、勿論単独で用いることができるが、2種類以上を組み合わせることにより、水の溶解度およびアミノ酸-NCAの溶解度などの重要な特性が好ましく調節された有機溶剤を得ることができる。また、アミノ酸-NCAと重合反応媒体である水との使用割合は、アミノ酸-NCA：水の重量比で1：0.5～1：100、好ましくは1：1～1：50である。

【0018】本発明において、重合開始剤は、アミノ酸-NCAの重合反応を生起させることのできる化合物であれば特に限定されるものではない。その具体例としては、(イ)メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、ヘキシルアミン、ヘプチルアミン、オクチルアミンなどの1級アミン類、(ロ)ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジブチルアミン、ジヘキシルアミン、ジヘプチルアミン、ジオクチルアミンなどの2級アミン類、(ハ)トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリヘキシルアミン、トリヘプチルアミン、トリオクチルアミンなどの3級アミン類、(ニ)エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N, N-ジメチルエタノールアミンなどのアルコールアミン類、(ホ)エチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、トリエチレンジアミンなどのポリアミン類、その他が挙げられる。これらの重合開始剤は、単独で若しくは2種類以上を組み合わせ用いることができる。

【0019】重合開始剤の使用割合は、モノマーであるアミノ酸-NCAの1モルに対し、1/2～1/5000モル、好ましくは1/5～1/1000モルである。この範囲において重合開始剤の使用量を調節することにより、目的とする大きさの分子量を有するポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子を得ることができる。本発明において、乳化剤としては、用いられるアミノ酸-NCAの重合反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではないが、特にノニオン系乳化剤が好ましい。ノニオン系乳化剤の具体例としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェノールエー

ル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールアルキルエステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられる。これらの乳化剤は、単独で若しくは2種類以上を組み合わせ用いることができる。

【0019】乳化剤の使用割合は、用いられるアミノ酸-NCAの1重量部に対して0.1~100重量部であり、好ましくは1~50重量部である。この乳化剤の使用割合が0.1重量部未満である場合には、生成するポリマー粒子の分子量が十分に大きなものとならないおそれがある。本発明においては、アミノ酸-NCAが乳化剤により安定的に分散する状態が得られる限り、重合開始剤、乳化剤およびアミノ酸-NCAの添加順序が限定されるものではない。すなわち、本発明においては、アミノ酸-NCAが加水分解する前にアミノ酸-NCAを乳化状態とすることが必要である。具体的には、重合開始剤および乳化剤が含有された水中に、上記のアミノ酸-NCAを添加して重合することが好ましい。このとき、水を反応器中で攪拌することが好ましく、そのために機械的に攪拌する手段、または超音波照射による手段を利用することができ、それらを併用してもよい。このような方法によれば、モノマーであるアミノ酸-NCAが添加される水よりなる重合反応媒体においては、当該アミノ酸-NCAがそのまま直ちに重合するために必要な条件が整った状態とされているため、アミノ酸-NCAが添加されると同時にその表面から重合反応が生成するが、この重合反応は加水分解反応に対して優先的に進められるために加水分解反応によって重合反応が阻害されることがなく、實際上、有用なポリ- $\alpha$ -アミノ酸よりなるポリマー粒子が生成され、その結果、当該重合反応系はそのままポリ- $\alpha$ -アミノ酸のポリマー粒子によるエマルジョンとなる。

【0020】アミノ酸-NCAの重合反応は、アミノ酸-NCAが水中の重合開始剤と接触することにより、自発的に生ずる。重合温度は、アミノ酸-NCAの種類、重合開始剤の種類によっても異なるが、通常、0~100℃、好ましくは5~90℃である。この重合温度を調節することによって、目的とする大きさの分子量を有するポリ- $\alpha$ -アミノ酸のポリマー粒子を製造することができる。なお、重合圧力は特に限定されるものではない。重合反応中は、系を攪拌して乳化状態を保つ必要がある。この攪拌は、例えば反応器中で機械的に攪拌する手段によって行うことが好ましく、その回転数は、通常、20~3000 r. p. m. である。

【0021】本発明の方法によればポリ- $\alpha$ -アミノ酸よりなるポリマー粒子のエマルジョンが得られるが、当該ポリマー粒子は、エマルジョンの状態のままで使用することもできるし、また水から分離して使用することも

できる。当該エマルジョンにおけるポリマー粒子を水から分離する手段としては、スプレードライヤーなどを用いて一挙に水を蒸発させる手段、エマルジョンを遠心分離処理することによりポリマー粒子を沈降させて分離し、得られる固形物を乾燥させる手段、当該エマルジョンを水分離膜を用いて濃縮した後に固形物を乾燥する手段などが挙げられる。また、必要に応じて、ポリマー粒子を水などにより洗浄して乳化剤を除去することも可能である。

【0022】また、上記において得られるポリ- $\alpha$ -アミノ酸の粒子は、次のような方法により変性することもできる。例えば、モノマーのアミノ酸-NCAとして、グルタミン酸エステル、アスパラギン酸エステルなどの酸性アミノ酸エステルのN-炭酸無水物、またはN-カルボベンゾキシリシン、N-カルボベンゾキシルニチンなどの塩基性アミノ酸のN-炭酸無水物を用いた場合に得られる粒子、あるいはポリマー粒子が、それらのN-炭酸無水物と中性アミノ酸のN-炭酸無水物との共重合により得られる共重合体よりなる粒子である場合には、これらの粒子表面を加水分解処理してアミノ基またはカルボキシル基を生成させることにより、粒子表面の親水化を行うことができる。また、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子をエタノールアミン、プロパノールアミン、ブタノールアミンなどのアルコールアミン類と反応させることにより、粒子表面の親水化を行うことができる。さらに、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子をエチレンジアミン、プロピレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、オクタメチレンジアミンなどのジアミン類、エチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、またはマロン酸、コハク酸、アジピン酸などのジカルボン酸類と反応させることにより、ポリマー粒子の架橋を行うことができる。

【0023】次に(i)の方法においては、生理活性物質の溶液またはエマルジョンと、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子水分散体とを混合後、攪拌しながら、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子に生理活性物質を吸収させることが必要となるが、この際、混合系の温度は、通常10~90℃、好ましくは、20~80℃に保ち、30分~20時間程で吸収させることができる。混合系の温度が低すぎると生理活性物質のポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子への吸収が不十分となり、高すぎると吸収が不均一となりやすい。続いて、混合分散系から有機溶剤を除去することが、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子からの生理活性物質の流出が抑制されるので好ましい。ここで、生理活性物質を溶解する有機溶剤としては、有機溶剤100gに対して該生理活性物質を0.5g以上溶解するものが好ましく、さらに好ましくは1g以上溶解するものが好ましい。また、当該有機溶剤の生理活性物質に対する溶解度Aと水に対する溶解度Bとの比(A/B)が10/1以上であることが好ましく、さらに好ましくは20/1以上である。この比が1

0/1未満であるとポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子への当該生理活性物質の吸収が不十分となる場合がある。また、上記有機溶剤の水に対する溶解度は10重量%以下であるものが好ましい。

【0024】生理活性物質を溶解する有機溶剤の具体例としては、前記に例示したのと同様の脂肪族ハロゲン化炭化水素類、芳香族ハロゲン化炭化水素類、エステル類、エーテル類、炭化水素化合物類およびアセトニトリル、ジオキサン、アセトン、エチルアルコール、メチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、イソプロピルアルコール、グリセリン、エチレングリコールなどを挙げることができる。これらの有機溶剤の使用量は、当該生理活性物質1重量部に対し、200重量部以下であることが好ましく、さらに好ましくは、0.3~150重量部、特に好ましくは0.5~100重量部である。

【0025】生理活性物質溶液は、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子水分散体と直接混合することができ、これにより生理活性物質がポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子に吸収される。また、上記生理活性物質溶液は、界面活性剤および/または分散安定剤の存在下において水系分散体中に分散し、エマルジョンとしてもよい。そして、このエマルジョンとポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子水分散体とを混合することにより、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子への生理活性物質の吸収効率をより向上させることができる。当該エマルジョンを調製時に使用する攪拌手段は、通常の攪拌翼等によるものでよいが、より一層の微分散状態を達成するためには、例えば超音波を作用させる手段、高速回転するホモジナイザーなどを利用することができる。そして、通常は、界面活性剤および/または分散安定剤と水系媒体との混合物に液状および/または固体状の物質を加えて分散させればよいが、界面活性剤を予め当該溶液に混合したものを水系媒体に分散させてもよい。水系媒体としては、例えば水、各種の緩衝溶液などを挙げることができる。生理活性物質溶液を水系媒体に分散させる際に使用される界面活性剤および分散安定剤は、複合化されるポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子に好ましくない影響を与えるものでなければ特に限定されるものではない。界面活性剤および分散安定剤は、勿論、乳化力あるいは分散安定化能が大きいものが好ましい。

【0026】界面活性剤としては、アニオン系界面活性剤および/またはノニオン系界面活性剤が好ましい。ノニオン系乳化剤の具体例としては前記と同様のものが挙げられる。アニオン系乳化剤の具体例としては、脂肪酸塩、アルキル硫酸エステル塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、ジアルキルスルホコハク酸エステル塩、アルキルリン酸エステル塩、ナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物、ポリオキシエチレンアルキル硫酸エステル塩などが挙げられる。また、分散安定剤の具体例としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエ

チレングリコールメチルセルロースなどの水溶性高分子物質を挙げることができる。これらのうち、特に好ましいのは界面活性剤である。

【0027】生理活性物質溶液をエマルジョンとするときに使用する水系媒体の使用量は、生理活性物質溶液100重量部に対して15~2000重量部であることが好ましく、さらに好ましくは20~1000重量部、特に好ましくは25~300重量部である。生理活性物質溶液をエマルジョンとする際に使用される界面活性剤および/または分散安定剤の使用量は、当該溶液100重量部に対して0.02~10重量部であることが好ましく、さらに好ましくは0.05~5重量部、特に好ましくは0.1~2重量部である。界面活性剤および/または分散安定剤並びに水系媒体の使用量を、上記の好ましい範囲に規定することにより、安定的に当該エマルジョンを調製することができ、このようなエマルジョンを用いることにより、生理活性物質とポリ- $\alpha$ -アミノ酸粒子との複合化を速やかにより効率的に行うことができる。

【0028】また、(i)の方法は、生理活性物質を水または有機溶剤に溶解させたも生理活性物質溶液の存在下、アミノ酸-NCAを乳化重合する方法である。上述の生理活性物質溶液を製造するために使用する有機溶剤や攪拌手段は上記(i)の方法と同様のものを挙げることができる。上記(i)および(ii)の方法により得られる徐放性薬剤の平均粒子径の変動係数は通常1~30%、好ましくは1~20%である。

【0029】(iii)の方法においては、ポリ- $\alpha$ -アミノ酸を有機溶剤に溶解した溶液と、水に生理活性物質を溶解した溶液とを混合してエマルジョンを形成した後、溶媒を除去する方法であり、例えばO/O型エマルジョン液中乾燥法、またはW/O型エマルジョン液中乾燥法が挙げられる。ポリ- $\alpha$ -アミノ酸は上記の(i)の方法と同様の方法で製造することもできるが、生理活性物質溶液と混合する前は粒子状である必要はないので、公知の溶液重合法で製造してもよい。ポリ- $\alpha$ -アミノ酸を溶解する有機溶剤( $\gamma$ )クロロメタン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロメタン、1,1,2-トリクロロエタンなどの脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼンなどの芳香族ハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル、酪酸エチルなどのエステル類；エチルエーテル、ブチルエーテル、ヘキシルエーテル、オクチルエーテル、アニソール、エトキシベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素化合物類、などを挙げることができる。これらの有機溶剤( $\gamma$ )の中では、クロロメタン、ジクロロメタン、クロロホルムな

どの脂肪族ハロゲン化炭化水素類が特に好ましい。また、水と任意の割合でよく混ざり、かつポリ- $\alpha$ -アミノ酸の貧溶媒と混ざりにくい有機溶剤( $\delta$ )のものを加えても良い。例えば、アセトニトリル、ジオキサン、アセトン、エチルアルコール、メチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、イソプロピルアルコール、グリセリン、エチレングリコールなどを挙げることができる。これらの有機溶剤( $\delta$ )としては特にアセトニトリル、ジオキサンが好ましい。貧溶媒( $\varepsilon$ )としては、生理活性物質とポリ- $\alpha$ -アミノ酸の共通溶媒と実質的に相溶性がなく、製剤後の除去が容易なものが好ましく、例えば、シリコンオイル、流動パラフィン、あるいは綿実油、ゴマ油、ヒマシ油、コーン油、などの植物油や油脂、またはトルエン、キシレン、ヘキサン、などの有機溶媒が使用できる。

【0030】この方法においてはエマルジョンを形成する時に乳化剤を使用することが好ましく、その乳化剤としては、O/O型とO/W型エマルジョンを形成するものであればよく、例えばHLB3~6.5のノニオン性乳化剤が好適に使用される。このような乳化剤としては、例えばソルビタンモノステアレート、ソルビタンジステアレート、ソルビタンモノオレート、ソルビタンセスキオレート、ソルビタントリオレート、レシチンなどの疎水性乳化剤が挙げられる。これらの疎水性乳化剤の添加量は、通常疎水性媒体の100重量部に対し、0.1~5重量部、好ましくは1~3重量部である。乳化操作は、プロペラ型攪拌法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法、マイクロフルイダイザー法、な

どの公知の分散法が適用できるが、数ミクロンサイズの微小球を得るには、超音波法が好ましく、また、数10nm~数100nmの微小球を得る場合には、マイクロフルイダイザー法が適している。

【0031】上記(i)~(iii)の方法によれば、本発明の徐放性薬剤のエマルジョンが得られるが、当該徐放性薬剤は、エマルジョンの状態のままでも使用することもできるし、また水から分離して使用することもできる。当該エマルジョンから徐放性薬剤を分離する手段としては、スプレードライヤーなどを用いて一挙に水を蒸発させる手段、エマルジョンを遠心分離処理することにより当該徐放性薬剤を沈降させて分離し、得られる固形物を乾燥させる手段、当該エマルジョンを水分離膜を用いて濃縮した後に固形物を乾燥する手段などが挙げられる。また、必要に応じて、徐放性薬剤を水などにより洗浄して乳化剤を除去することも可能である。

【0032】本発明の徐放性薬剤は、経口投与剤、経皮投与剤、座薬、経鼻投与剤、口腔投与剤、あるいは眼内投与剤などに適用される。

【0033】

【実施例】以下、本発明の実施例について詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。以下の実施例におけるポリマー粒子の平均粒子径は、透過型電子顕微鏡により観察して測定したものであり、ポリマー粒子のCV値は、下記数1で表される式から算出した値を示す。

【0034】数1

ポリマー粒子の粒子径の標準偏差

$$CV\text{値}(\%) = \frac{\text{ポリマー粒子の粒子径の標準偏差}}{\text{ポリマー粒子の平均粒子径}} \times 100$$

ポリマー粒子の平均粒子径

【0035】実施例1

丸底セパラブルフラスコに精製水2リットルを入れ、ここに乳化剤(ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート「Tween 20」(花王(株)製)1gを添加して充分混合して分散させた。上記のようにして乳化剤が溶解された精製水に、水50gに溶解したアドリアマイシン5g、クロロホルム50gを溶解した溶液を添加し、ホモミキサーにより乳化した。乳化後、トリエチルアミン14.4ミリモルを加えて攪拌しこのエマルジョン中に $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート-N-炭酸無水物(以下、「BLG-NCA」という。)の粉末100g(380ミリモル)を加え、攪拌を続けながら、室温で5時間BLG-NCAを重合することにより、生理活性物質を粒子内部に含有したポリ- $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート(以下、「PBLG」という。)粒子によるエマルジョンを得た。反応後、スチームストリッピングにより有機溶剤を除去した後、生成した粒子と分散媒とを濾過により分離した。得られた粒子について水洗、濾過を2回行った。こうして得られた粒子を乾燥して本

発明の生理活性物質含有ポリ- $\alpha$ -アミノ酸複合粒子を得た。以上により得られた複合粒子の平均粒子径は10 $\mu$ m、CV値は19%であった。in vitro溶出試験結果を表1に示す。in vitro溶出試験は、複合粒子5gをpH7.4のリン酸緩衝溶液100g中で37℃の振とう機付き恒温槽にて行い、薬剤濃度を蛍光測定により、当初に含有されていた生理活性物質からリン酸緩衝液中へ溶出した割合を測定した。結果を表1を示す。

【0036】実施例2

BLG-NCAの代わりに $\gamma$ -エチル-L-グルタメート-N-炭酸無水物を用いた以外は実施例1と同様の方法により、生理活性物質含有ポリ- $\alpha$ -アミノ酸複合粒子を得た。この複合粒子の平均粒子径は15 $\mu$ m、CV値は19%であった。in vitro溶出試験結果を表1に示す。

実施例3

丸底セパラブルフラスコに精製水2リットルを入れ、ここに乳化剤(ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート「Tween 20」(花王(株)製)1g、トリ

エチルアミン14.4ミリモルを加えて攪拌し、この中にBLG-NCAの粉末100g(380ミリモル)を加え、攪拌を続けながら、室温で5時間BLG-NCAを重合することによりPBLG粒子によるエマルジョンを得た。この粒子の平均粒子径は10 $\mu$ m、CV値は19%であった。反応後、このエマルジョンの中に水50gにストレプトマイシン5gを完全に溶解させた溶液とアセトニトリル10gを添加し、40℃に加熱して3時間攪拌を行った。その後、スチームストリッピングにより有機溶剤を除去した後、生成した粒子と分散媒とを濾過により分離した。得られた粒子について水洗、濾過を2回行った。こうして得られた粒子を乾燥して本発明の生理活性物質含有ポリ- $\alpha$ -アミノ酸複合粒子を得た。以上において得られた複合粒子の平均粒子径は7 $\mu$ m、CV値は19%であった。in vitro溶出試験結果を表1に示す。

#### 【0037】実施例4

丸底セパラブルフラスコに精製水2リットルを入れ、ここに乳化剤(ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート「Tween 20」(花王(株)製)1g、トリ

エチルアミン14.4ミリモルを加えて攪拌し、この中にBLG-NCAの粉末100g(380ミリモル)を加え、攪拌を続けながら、室温で5時間BLG-NCAを重合することによりPBLG粒子によるエマルジョンを得た。生成した粒子と分散媒とを濾過により分離した。得られた粒子について水洗、濾過を2回行った。この粒子の平均粒子径は10 $\mu$ m、CV値は19%であった。上記のポリアミノ酸粒子10gをジクロロメタン90mlに溶解した溶液と、アドリアマイシン0.5gを10gの精製水に溶解した溶液をマグネチックスターによる攪拌下で混合した。この溶液をソルビタンモノステアートを2wt%含有した11のゴマ油にプロペラ型攪拌機による攪拌下で滴下し、40～60℃の加温下でジクロロメタンと水の混合溶媒を蒸発させた後、遠心分離により沈降させ、 $n$ -ヘキサンにて洗浄することにより、平均粒子径20 $\mu$ m、CV値18%のアドリアマイシン含有ポリ- $\alpha$ -アミノ酸複合粒子を得た。in vitro溶出試験結果を表1に示す。

#### 【0038】

表1

溶出時間 (日)	アドリアマイシン溶出量累積(%)			
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
1	18.2	9.9	15.9	23.5
3	28.1	15.6	23.1	36.7
7	37.3	25.9	29.6	49.7
14	51.2	41.8	38.9	55.6
21	75.5	68.4	70.2	80.2
28	90.3	89.6	90.0	95.6
42	100	100	100	100

#### 【0039】

【発明の効果】本発明の徐放性薬剤は、担体粒子の保持できる薬物の量が多く1週間以上の長期にわたる徐放性を

有し、担体自体が生体適合性が非常に優れ、かつ生分解性を有するので、生理活性物質を徐放後に体内にて異物が認識されることがない。

フロントページの続き

(72)発明者 山川 芳孝

東京都中央区築地二丁目11番24号 日本合成ゴム株式会社内

(72)発明者 黒田 恭子

東京都中央区築地二丁目11番24号 日本合成ゴム株式会社内